

Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial

Thomson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J i wsp.

JAMA 2006; 296: 2329-2335.

Pomimo częstszego rozpoznawania raka stercza we wcześniejszym stopniu zaawansowania oraz o mniejszej objętości, u 38-52% chorych poddanych radykalnemu usunięciu stercza stwierdza się w badaniu patologicznym nowotwór miejscowo zaawansowany. Optymalne postępowanie u tych chorych po radykalnym zabiegu nie jest znane.

Cel. Ocena wpływu uzupełniającego napromieniania na czas przeżycia bez rozsiewu u chorych na raka stercza w stopniu zaawansowania pT3 N0 M0.

Chorzy i metody. Od 15 sierpnia 1988 do 1 stycznia 1988 roku do prospektywnego randomizowanego wieloośrodkowego badania w Stanach Zjednoczonych włączono 425 chorych na miejscowo zaawansowanego raka stercza po radykalnym zabiegu operacyjnym (analizę statystyczną przeprowadzono 21 września 2005 roku). Chorych przydzielano losowo do napromieniania łoży po usunięciu stercza wiązką zewnętrzną dawką 60 do 64 Gy ($n = 214$) lub do obserwacji ($n=211$). Głównym wskaźnikiem oceny był czas przeżycia bez rozsiewu, określany jako czas do wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ponadto oceniano czas do nawrotu biochemicznego, czas do nawrotu, całkowity czas przeżycia, czas bez leczenia hormonalnego oraz występowanie powikłań po zabiegu.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji 425 chorych wyniosła 10,6 lat (zakres 9,2-12,7 lat). U 76 (35,5%) spośród 214 chorych poddanych uzupełniającemu napromienianiu doszło do rozsiewu choroby lub do zgonu (mediana czasu do rozsiewu 14,7 lat) w porównaniu do 91 (43,1%) spośród 211 (mediana czasu do rozsiewu 13,2 lat) chorych poddanych obserwacji (współczynnik ryzyka 0,75; 95% CI 0,55-1,02; $P=0,06$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w całkowitym czasie przeżycia pomiędzy oboma grupami (71 zgonów, mediana czasu przeżycia 14,7 lat w grupie napromienianej w porównaniu do 83 zgonów, mediana czasu przeżycia 13,8 lat w grupie obserwowanej; HR 0,80; 95% CI 0,58-1,09; $p=0,16$). Nawrót biochemiczny (mediana czasu do nawrotu biochemicznego wyniosła 10,3 lat wśród chorych napromienianych w porównaniu do 3,1 lat w grupie poddanych obserwacji; HR 0,43; 95% CI 0,31-0,58; $p<0,001$) i nawrót kliniczny choroby (mediana czasu do nawrotu 13,8 lat w grupie napromienianej w porównaniu do 9,9 lat w grupie obserwowanej; HR 0,62; 95% CI 0,46-0,82; $p=0,001$) występowały znacząco rzadziej w grupie poddanej napromienia-

niu. Niepożądane objawy leczenia występowały częściej u chorych napromienianych w porównaniu do grupy obserwowanej (23,8% w porównaniu do 11,9%), w tym powikłania ze strony odbyticy (3,3% w porównaniu do 0%), zwężenie cewki moczowej (17,8% w porównaniu do 9,5%) i całkowite nietrzymanie moczu (6,5% w porównaniu do 2,8%).

Wnioski. Uzupełniająca radioterapia znacząco obniża ryzyko nawrotu biochemicznego i wznowy u chorych na zaawansowanego raka stercza po zabiegu operacyjnym, nie wpływa jednak znamienne na czas do rozsiewu i całkowity czas przeżycia.

Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P i wsp.

N Engl J Med 2007; 356: 115-124.

Wykazano skuteczność sunitynibu w leczeniu rozsianego raka nerki w dwóch niekontrolowanych badaniach. Niezbędne jest porównanie tego leku z interferonem alfa w badaniu III fazy.

Metody. 750 chorych na nieleczzonego rozsianego raka nerki włączonych do wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy przydzielono losowo do leczenia sunitynibem w 6-tygodniowym cyklu (50 mg dziennie przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy) lub interferonem alfa (9 MU podskórnie 3 razy co tydzień). Głównym wskaźnikiem oceny był czas do progresji. Dodatkowymi wskaźnikami były: udział obiektywnych odpowiedzi, całkowity czas przeżycia, jakość życia oraz udział objawów niepożądanych.

Wyniki. Mediana czasu do progresji była znacząco dłuższa w grupie leczonej sunitynibem (11 miesięcy) w porównaniu do leczonych interferonem alfa (5 miesięcy), współczynnik ryzyka wyniósł 0,42 (95% przedział ufności 0,32 do 0,54; $p<0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi był również wyższy w grupie leczonej sunitynibem w porównaniu do otrzymujących interferon alfa (31% w porównaniu do 6%, $p<0,001$). Zmęczenie 3 i 4 stopnia występowało znacząco częściej wśród leczonych interferonem alfa, podczas gdy biegunka występowała częściej w grupie otrzymującej sunitynib ($p<0,05$). Jakość życia chorych otrzymujących sunitynib była znacząco lepsza w porównaniu do leczonych interferonem alfa ($p<0,001$).

Wnioski. U chorych na rozsianego raka nerki leczonych sunitynibem czas do progresji był dłuższy, a udział obiektywnych odpowiedzi wyższy w porównaniu do leczonych interferonem alfa.

Cancer incidence before and after kidney transplantation

CM Vajdic, SP McDonald, MRE McCredie i wsp.
JAMA 2006; 296: 2823-2831.

Immunosupresja, której poddawani są chorzy po przeszczepieniu narządów wiąże się ze znamienne podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka skóry oraz na niektóre nowotwory o etiologii wirusowej. Powszechnie uważa się, że ryzyko zachorowania na inne nowotwory nie zwiększa się, ale dotychczas przeprowadzono niewiele dużych badań populacyjnych z długim czasem obserwacji.

Porównano zapadalność na nowotwory u chorych poddawanych immunosupresji po przeszczepieniu nerki z zapadalnością w tej samej populacji chorych w dwóch okresach przed rozpoczęciem immunosupresji: podczas dializoterapii i podczas schyłkowej niewydolności nerek przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego.

Materiał i metody. Badanie populacyjne obejmujące grupę 28 855 chorych na schyłkową niewydolność nerek i 273 407 osobo-lat obserwacji. Dane o zachorowaniu na nowotwory (w latach 1982-2003) uzyskiwano z rejestrów osób dializowanych i poddawanych transplantacji w Australii i Nowej Zelandii oraz australijskiego rejestru nowotworów Australian National Cancer Statistics Clearing House. Podstawowym analizowanym parametrem był standaryzowany współczynnik zapadalności na nowotwory uwzględniający wiek, płeć, rok kalendarzowy oraz miejsce zamieszkania.

Wyniki. Zapadalność na nowotwory inne niż rak skóry oraz na nowotwory powodujące schyłkową niewydolność nerek była znamienne wyższa po przeszczepieniu nerki ($n=1236$; standaryzowany współczynnik zapadalności, 3,27; 95% przedział ufności 3,09-3,46). Natomiast zapadalność na nowotwory była tylko nieznacznie wyższa w czasie dializoterapii ($n=870$; standaryzowany współczynnik zapadalności 1,35; 95% przedział ufności 1,27-1,45) i przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego ($n=689$; standaryzowany współczynnik zapadalności 1,16; 95% przedział ufności 1,08-1,25). Nowotwory po przeszczepieniu występowały znamienne częściej w 25 lokalizacjach, a ryzyko ich wystąpienia było ponad trzykrotnie wyższe w 18 z nich. W większości przypadków rozpoznane nowotwory miały udowodnioną lub podejrzaną etiologię wirusową.

Wnioski. Przeszczepienie nerki wiąże się ze znaczącym wzrostem ryzyka zachorowania na wiele nowotworów. Ponieważ nie stwierdzano podwyższenia standaryzowanego współczynnika zapadalności przed przeszczepieniem nerki, można przypuszczać, że wzrost ryzyka spowodowany był immunosupresją. Niniejsze wyniki sugerują większą niż dotąd przypuszczano rolę współdziałania układu odpornościowego i powszechnie występujących zakażeń wirusowych w etiologii nowotworów.

PSA screening among elderly men with limited life expectancies

Walter LC, Bertenthal D, Lindquist K, Konety BR
JAMA 2006; 296: 2336-2342.

Większość dostępnych zaleceń nie uwzględnia oznaczania stężenia PSA u starszych mężczyzn z ograniczonym spodziewanym czasem przeżycia, ponieważ potencjalne szkody mogą przewyższać korzyści. Jednakże do tej pory nie przeprowadzono dużych badań oceniających znaczenie badania przesiewowego PSA u starszych mężczyzn w zależności od spodziewanego czasu przeżycia. Celem badania było opisanie stosowania badań przesiewowych PSA wśród starszych mężczyzn z krótkim spodziewanym czasem przeżycia.

Materiał i metody. W latach 2002-2003 do 104 amerykańskich ośrodków zdrowia dla weteranów zgłosiło się 597 642 mężczyzn w wieku ≥ 70 lat, u których wcześniej nie rozpoznano raka gruczołu krokowego, nie stwierdzano podwyższonego stężenia PSA, ani nie występowały u nich objawy raka gruczołu krokowego. Mężczyzn stratyfikowano do 3 grup na podstawie punktacji w skali schorzeń współistniejących Charlsona (od 0 – najlepszy stan zdrowia do 4 – najgorszy stan zdrowia). Dane o przeprowadzeniu badania PSA uzyskiwano z departamentu do spraw weteranów i od ubezpieczyciela (*Medicare*).

Wyniki. W 2003 roku u 56% starszych mężczyzn przeprowadzono badanie PSA. Pomimo że odsetek osób poddawanych badaniom przesiewowym zmniejszał się wraz z wiekiem, w każdej grupie wiekowej (co 5 lat) odsetek chorych poddawanych badaniu PSA nie zmniejszał się w zależności od pogarszającego się stanu. Na przykład wśród mężczyzn powyżej 85 lat badanie przeprowadzono u 34% w najlepszym stanie zdrowia i u 36% w najgorszym stanie zdrowia. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że wiele czynników pozamedycznych, takich jak stan cywilny oraz region kraju, miało większy wpływ na zlecenie badania PSA niż stan zdrowia, a odsetek chorych poddawanych badaniu przesiewowemu przekraczał 60% w niektórych podgrupach mężczyzn w najgorszym stanie zdrowia.

Wnioski. Powinno się ograniczyć zlecenie badań przesiewowych u starszych mężczyzn z krótkim spodziewanym czasem przeżycia, zważywszy niekorzystne skutki prowadzenia takich badań. Formułując zalecenia dotyczące badań przesiewowych u starszych mężczyzn powinno się w większym stopniu uwzględniać rokowanie.

Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma

Escudier B, Eisen T, Stadler WM i wsp.
TARGET Study Group
N Engl J Med 2007; 356: 125-134.

Przeprowadzono randomizowane podwójnie ślepe kontrolowane badanie kliniczne III fazy porównujące placebo z sorafenibem, inhibitorem kinaz uczestniczących

w procesach proliferacji i angiogenezy, u chorych na zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki.

Metody. Od listopada 2003 do marca 2005, 903 chorych na raka nerki z niepowodzeniem po zastosowaniu standardowych sposobów leczenia przydzielono do leczenia sorafenibem (doustnie 400 mg 2 razy dziennie) lub placebo; 451 chorych otrzymywało sorafenib a 452 placebo. Głównym wskaźnikiem oceny był całkowity czas przeżycia. Planowa analiza czasu do progresji przeprowadzona w styczniu 2005 wykazała znamienne korzyść ze stosowania sorafenibu. Od maja 2005 chorzy otrzymujący wcześniej placebo rozpoczęli leczenie sorafenibem.

Wyniki. Mediana czasu do progresji (do stycznia 2005) wyniosła 5,5 miesięcy w grupie leczonej sorafenibem oraz 2,8 miesięcy wśród otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka progresji w grupie leczonej sorafenibem 0,44; 95% przedział ufności [CI] 0,35 do 0,55; $p < 0,01$). Pierwsza planowana analiza czasu przeżycia w trakcie badania przeprowadzona w maju 2005 wykazała zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie otrzymującej sorafenib w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka 0,72; 95% CI 0,54 do 0,94; $p = 0,02$), jednak korzyść ta nie była znacząca wg metody O'Brien–Fleming. Częściową odpowiedź (najlepszą uzyskaną odpowiedź) stwierdzono u 10% chorych leczonych sorafenibem oraz u 2% otrzymujących placebo ($p < 0,001$). Najczęstszymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem sorafenibu były: biegunka, zmiany skórne i zmęczenie. Poważne objawy niepożądane (nadciśnienie tętnicze oraz niedokrwienie mięśnia sercowego) występowały rzadko, ale częściej wśród leczonych sorafenibem w porównaniu do otrzymujących placebo.

Wnioski. Sorafenib przedłuża czas do progresji chorych na zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu standardowego leczenia, jednak kosztem zwiększonej toksyczności.

Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomized controlled trial

Moss SM, Cuckle H, Evans A i wsp.
Lancet 2006; 368: 2053-2060.

Korzyść z badań przesiewowych z zastosowaniem mammografii wykazano w randomizowanych badaniach klinicznych wśród kobiet w wieku powyżej 49 lat, ale jest ona mniej oczywista wśród młodszych kobiet. Metaanaliza wcześniejszych badań wykazała 15% zmniejszenie umieralności wśród zaproszonych kobiet w wieku 40-49 lat w chwili włączenia do badania, ale mogło to być częściowo wynikiem przeprowadzania badań przesiewowych wśród chorych po 50 roku życia. Celem badania była ocena wpływu zapraszania chorych na coroczną mammografię od 40. roku życia na umieralność.

Metody. 160 921 kobiet w wieku od 39 do 41 lat przydzielono losowo w stosunku 1:2 do corocznej mammo-

grafii do 48 roku życia lub do grupy kontrolnej. Badanie prowadzono w 23 jednostkach NHS zajmujących się badaniami przesiewowymi raka piersi w Anglii, Walii i Szkocji. Pierwotna analiza została oparta na zasadach *intention-to-treat*. Porównano umieralność w obu grupach podczas 10 lat obserwacji. Badanie zarejestrowano jako *International Standard Randomised Controlled Trial* nr ISRCTN24647151.

Wyniki. Podczas średniej obserwacji 10,7 lat stwierdzono nieznaczne obniżenie umieralności z powodu raka piersi w grupie poddanej mammografii (względny współczynnik ryzyka 0,83 [95% CI 0,66-1,04], $p = 0,11$; bezwzględne obniżenie ryzyka 0,40 na 1 000 kobiet zaproszonych do badań przesiewowych [95% CI – 0,07 do 0,87]). Obniżenie umieralności z uwzględnieniem nieprzestrzegania terminów wizyt przez kobiety poddawane badaniom przesiewowym wyniosło 24% (RR 0,76, 95% CI 0,51-1,01).

Wnioski. Aczkolwiek obniżenie umieralności z powodu raka piersi w niniejszym badaniu nie było statystycznie istotne, wyniki badania są zgodne z poprzednimi badaniami przeprowadzonymi w tej grupie wiekowej. Decyzje dotyczące prowadzenia badań przesiewowych powinny być oparte na dłuższym okresie obserwacji oraz brać pod uwagę zarówno koszty i zagrożenia, jak i możliwe korzyści.

Bevacizumab for non-small-cell lung cancer

Sandler A, Gray R, Perry MC i wsp.
N Engl J Med 2007; 355: 2542-2550.

Stosowanie bewacyzumabu, monoklonalnego przeciwciała przeciw śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu, przynosiło korzyść w leczeniu chorych na różne nowotwory.

Metody. Od lipca 2001 do kwietnia 2004 w ramach badania *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 878 chorych na zaawansowanego lub nawrotowego niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IIIB lub IV) przydzielono losowo do chemioterapii z udziałem paklitakselu i karboplatyny (444) lub do paklitakselu i karboplatyny i bewacyzumabu (434). Chemioterapię podawano co 3 tygodnie przez 6 cykli, a bewacyzumab – co 3 tygodnie do progresji lub objawów nietolerancji. Z badania wyłączono chorych na raka płaskonabłonkowego, z przerzutami do mózgu, klinicznie istotnym krwiopluciem, nieodpowiednią funkcją narządów lub stanem ogólnym (stan sprawności ECOG > 1). Pierwotnym wskaźnikiem oceny był całkowity czas przeżycia.

Wyniki. Mediana czasu przeżycia wyniosła 12,3 miesięcy w grupie leczonej z udziałem bewacyzumabu w porównaniu do 10,3 miesięcy w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii (współczynnik ryzyka zgonu 0,79; $p = 0,003$). Mediana czasu do progresji wyniosła odpowiednio 6,2 i 4,5 miesiąca (współczynnik ryzyka progresji 0,66; $p < 0,001$), a udziały odpowiedzi odpowiednio 35% i 15% ($p < 0,001$). Udziały klinicznie istotnych krwawień wyniosły odpowiednio 4,4% i 0,7% ($p < 0,001$). W grupie

leczonej z udziałem beweczumabu 15 chorych zmarło z powodu powikłań leczenia, w tym 5 z powodu krwotoku z płuc.

Wnioski. Dodanie beweczumabu do paklitakselu z karboplatiną u wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca wydłuża czas przeżycia przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka zgonu z powodu powikłań leczenia.

Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis

Reeves GK, Beral V, Green J i wsp.
Million Women Study Collaborators
Lancet Oncology 2006; 7: 910-918.

Nie wiadomo czy ryzyko zachorowania na raka piersi związane ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) różni się dla poszczególnych postaci histologicznych. Celem badania była ocena ryzyka dla ośmiu postaci histologicznych raka piersi.

Materiał i metody. W badaniu prowadzonym w latach 1996–2001 w Wielkiej Brytanii w grupie 1 031 224 kobiet po menopauzie rejestrowano zgony i zachorowania na raka piersi. Względne ryzyko związane ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej oszacowano dla ośmiu postaci histologicznych raka piersi.

Wyniki. W czasie 3,6 milionów osobo-lat obserwacji wystąpiły 14 102 zachorowania na raka piersi, z czego u 13 782 kobiet określono postać histologiczną. Stwierdzono 11 869 raków inwazyjnych, w tym 8 007 raków przewodowych, 1 526 zrazikowych, 365 mieszanych przewodowo-zrazikowych, 492 cewkowe, 71 rdzeniastych i 148 raków śluzowych; w 1 913 przypadkach (14%) rozpoznano raka *in situ*, w tym 1 443 raki przewodowe i 86 zrazikowych. Względne ryzyko zachorowania na inwazyjnego raka piersi u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą w porównaniu do kobiet, które nigdy jej nie stosowały, było w całej grupie związane z postacią histologiczną ($p < 0,0001$) oraz wyższe zarówno u kobiet stosujących wyłącznie terapię estrogenową ($p = 0,0001$), jak i u stosujących estrogeny z progestagenami ($p < 0,0001$). Kobiety stosujące HTZ, w porównaniu do niestosujących miały najwyższe względne ryzyko zachorowania na raka zrazikowego (2,25, 95% przedział ufności 2,00-2,52), mieszanego raka przewodowo-zrazikowego (2,13, 1,68-2,70) oraz raka cewkowego (2,66, 2,16-3,28). Względne ryzyko zachorowania na raka przewodowego i śluzowego wyniosło odpowiednio 1,63 (95% przedział ufności, 1,55-1,72) i 1,58 (1,08-2,31). Nie wzrosło ryzyko zachorowania na raka rdzeniastego (0,74, 0,43-1,28). Ryzyko zachorowania na nowotwory *in situ* u kobiet stosujących i niestosujących HTZ również różniło się z zależności od typu histologicznego ($p = 0,03$); względne ryzyko zachorowania na raka zrazikowego *in situ* wynosiło 2,82 (1,72-4,63), a na raka

przewodowego *in situ* – 1,56 (1,38-1,75). Wpływ HTZ na ryzyko zachorowania na inwazyjnego raka przewodowego, zrazikowego i cewkowego był większy w przypadku stosowania terapii estrogenowo-progestagenowej niż wyłącznie estrogenowej, i zmniejszał się ze wzrostem indeksu masy ciała.

Wnioski. Ryzyko zachorowania na raka piersi związane ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej różni się dla poszczególnych postaci histologicznych raka piersi i wpływ ten zaciera się ze wzrostem indeksu masy ciała.

Opracowali:
dr n. med. Anna Kowalczyk
dr n. med. Ewa Szutowicz
dr n. med. Krzysztof Konopa
dr n. med. Rafał Dziadziuszko